

VÁLASZ

Dr. Gregus Zoltán bírálatára

Köszönöm Professzor úrnak, hogy elvállalta értekezésem bírálatát, és hogy az dolgozatban ismertetett munka tudományos eredményeit elegendőnek ítélte az MTA-doktori cím megszerzéséhez.

A bírálatban foglalt tartalmi észrevételekre és kérdésekre adott válaszaim:

- 1.) Az értekezés bevezetésében (44. old. 1-2 sor) szerepelő mondat, mely szerint „A biotranszformáció azon folyamatok összessége, amelyek az endo- és xenobiotikumokat átalakítják, illetve a szervezetből kiürítik.”, a biotranszformáció kiterjesztett, annak mindhárom – vagy akár négy – fázisát magában foglaló meghatározás. Szűkebb értelemben a kémiai átalakítás előkészítő és konjugációs fázisát nevezzük biotranszformációnak, de én a bővebb értelmezésre utaltam, mely szerint ide tartozik a végtermék sejtből, illetve szervezetből való kijuttatása (tényleges kiürítés), valamint akár a biotikumok szervezetbe, illetve sejtbe való bejutása (mint „nulladik fázis”) is.

A másik kifogásolt mondat így hangzik: „A szteroid hormonok hatástalanítása például szulfatálás, illetve glutationnal vagy glukuronsavval való konjugáció révén történik.”. Természetesen nem szerettem volna a glutationnal való konjugáció szteroid hormonok hatástalanításában betöltött szerepét túlhangsúlyozni, de – amint azt Professzor úr szavai is megerősítik – a felsorolásban a glutationnal való konjugációnak is helye van. Az ösztrogénszármazékok mellett, újabban androgének, progesztagének és glukokortikoidok glutationnal való konjugációjának bizonyítékait is kimutatták emberi vizeletmintákban (Fabregat A. és mtsai. Steroids, 2013;78(3):327-336).

- 2.) Köszönöm a kiegészítést, az omega osztályba tartozó glutation-transzferázoknak, és köztük különösen a GSTO2-2-nek valóban szerepelnie kellett volna a dehidroaszorbátot redukáló enzimekről szóló mondatban.
- 3.) Az endoplazmás retikulum lumenében működő 1-es típusú 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz NADPH-utánpótlásáért alapvetően a hexóz-6-foszfát-dehidrogenáz enzimet tartják felelősnek, és ezen az általános felfogáson nem változtatott, hogy az organellum lumenében izocitrát-dehidrogenáz és malát enzim aktivitásokat is kimutattak. Megvizsgálták az izocitrát és a malát mint feltételezett elektrondonor szerepét a prerreceptorális glukokortikoid-aktiválásban, és azt találták, hogy egyikük sem fokozta a mikroszomális kortizonredukció (kortizoltermelés) sebességét (Wang X. és mtsai. Biochem J, 2011;437(1):109-115). Ez tehát nem támasztja alá a mikroszomális izocitrát-dehidrogenáz, illetve malát enzim működésének patobiokémiai jelentőségét a lokális kortizolhatás szabályozásában.
- 4.) Rendkívül plauzibilisnek tartom Professzor úr elméletét, amely az epigallokatekin-gallát (EGCG) kortizoltermelésre kifejtett hatásának lehetséges mechanizmusára vonatkozik. Mi azt találtuk, hogy a flavanol jelenlétében a mikroszóma luminális piridin-nukleotidjai oxidálódnak, és ezáltal a preparátum kortizonredukáló-képessége csökken. Hasonló hatást vált ki a metirapon, amelyről tudjuk, hogy metirapollá redukálódva fogyasztja a luminális NAD(P)H-t. Az analógia alapján tehát

eleve feltételezhető, hogy az EGCG, vagy annak valamely származéka, szintén NAD(P)H terhére redukálódik a lumenben. Az eredeti flavanol redukciója, annak polifenol szerkezete alapján nem valószínűsíthető, így logikus, hogy a vegyület először nem-enzimatikusan oxidálódik, majd az oxidált termék visszaredukálása csapolja meg a mikroszóma elektronforrását. Általános jelenség, hogy az antioxidánsok (amilyen az aszkorbát vagy az EGCG) oxigén jelenlétében prooxidánsként viselkedhetnek, mert oxigénnel reagálva belőlük és/vagy az oxigénből reaktív oxidálószerkeletkezik. Az EGCG kinon-származéka – függetlenül attól, hogy készen jut-e be a mikroszóma, vagy bent keletkezik EGCG-ből – szubsztrátként szolgálhat az itt elhelyezkedő dehidrogenáz/reduktáz SDR-családba tartozó enzimek valamelyikének. Ez lehet a nemrég megismert – és Professzor úr által a kérdésben nevesített – DHRS7, vagy akár maga az 1-es típusú 11 β -hidroxisteroid-dehidrogenáz is. A kérdésre, hogy mely érvek cáfolják és melyek támogatják ezt a feltételezett hatásmódot, azt kell válaszolnom, hogy a vázoltak összhangban vannak saját megfigyeléseinkkel és az irodalmi adatokkal, és semmi nem szól nekik ellent. Az a tény, hogy mi ellenőriztük, és nem észleltük a mikroszomális membránlipidek peroxidációját EGCG jelenlétében, véleményem szerint nem zárja ki az EGCG-kinon keletkezését akár szuperoxid mint intermedier közbeiktatásával sem.

5.) Az antidiabetikus gyógyszer metformin lipotoxicitás elleni védő hatását vizsgáltuk palmitáttal kezelt patkány inzulinóma sejtekben, és a lipoapoptózis csökkenése mellett – meglátásunk szerint annak hátterében – az ER-stressz enyhülését észleltük. E jelenség mechanisztikus magyarázatára azért nem fogalmaztam meg hipotézist az értekezésben, mert saját kutatásunk előzményeként a metformin ER-stresszfüggő apoptózissal szembeni effektusát már korábban leírták. Az értekezésben is hivatkozott tanulmányban egy másik inzulinóma sejtvonalat (NIT-1) közvetlen ER-stresszor tapszigarginnal kezelték, és az általa okozott apoptózist metforminnal csökkentették. Kimutatták, hogy a gyógyszer védő hatásában az AMPK és a PI3K aktiválása, valamint a JNK gátlása fontos szerepet játszik (Jung T.W. és mtsai. Biochem Biophys Res Commun, 2012;417(1):147-152). A Professzor úr által felvázolt mechanizmus összhangban van ezekkel az eredményekkel, és új elemként tartalmazza az mTOR közreműködését, amit indokolt és logikus felvetésnek tartok. Az AMPK aktiválása minden valószínűség szerint az inzulinóma sejtekben is gátolja az mTOR kinázt, és ez tehermentesítheti az ER-t, ezért ezt a hipotézist érdemes volna kísérletesen tesztelni.

Sajnálom, hogy értekezésemben a többszöri, alaposnak szánt ellenőrzés dacára is maradtak elírások és elütések. Ezekért és a hivatkozáslistában észlelt formai hibákért is elnézést kérek.

Ismételten köszönöm értekezésem alapos átvizsgálását, valamint a bírálatban megfogalmazott kérdéseket és megjegyzéseket, amelyek a dolgozatomban foglaltak fontos kiegészítéseit tartalmazzák, és az értekezés tudományos eredményeinek továbbgondolását is jelentik egyben.

Budapest, 2016. március 20.


Dr. Csala Miklós